

# La neuroimagen en la enfermedad de Alzheimer: perspectiva actual

J. Masdeu

## NEUROIMAGING IN ALZHEIMER'S DISEASE: AN OVERVIEW

**Summary.** Introduction. Clinically, computerized tomography scanning and magnetic resonance imaging (MRI) are the neuroimaging techniques most frequently used in the work up of progressive cognitive impairment, in order to rule out tumors or other treatable etiologies. However, as we move closer to having more effective treatments for Alzheimer's disease (AD), we experience a greater need to use markers of early brain injury. Among them is neuroimaging. Narrative. In this review we give some examples of the role of MRI and of functional MRI (fMRI) as markers of early brain changes. Regional metabolism, studied with positron emission tomography (PET) can also be used advantageously to depict early cortical changes in mild cognitive impairment (MCI) and even presymptomatic AD. SPECT, less expensive than PET, has a lower sensitivity, but has been extensively studied and using quantification methods can help even in MCI. Newer PET markers allow for the evaluation of activated microglia in vivo, as well as for the study of amyloid deposition in the brain and the activity of enzymes such as acetyl-cholinesterase. Conclusion. Future refinements in the neuroimaging techniques seem likely to help in the early diagnosis, evaluation of potential treatments and clarification of pathogenetic mechanisms in AD. [REV NEUROL 2004; 38: 1156-65]

**Key words.** Alzheimer's disease. Dementia. Functional neuroimaging. Magnetic resonance imaging. PET. SPECT.

## INTRODUCCIÓN

El papel de la neuroimagen en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras demencias degenerativas todavía se reduce fundamentalmente a descartar otras lesiones cerebrales lentamente progresivas que pudieran causar demencia, como son los tumores de lóbulo frontal o temporal (Fig. 1) o lesiones vasculares lacunares acumulativas. De hecho, este es el papel que a la neuroimagen le asigna la última guía de práctica neurológica sobre demencia publicada por la Academia Americana de Neurología [1]. Sin embargo, se vislumbra ya un panorama nuevo y mucho más positivo para la neuroimagen en el manejo de esta enfermedad y trastornos afines.

El enfoque actual de la terapia de la EA se centra:

1. En procurar la mejora de los pacientes con moduladores de los receptores glutamatérgicos NMDA o con inhibidores de la acetilcolinesterasa.
2. En la búsqueda de remedios para impedir el desarrollo clínico de la enfermedad en personas que puedan predisponerse a ella [2].

Para el segundo objetivo, el diagnóstico presintomático sería crítico. La neuroimagen se encuentra entre los marcadores que se estudian activamente para pronosticar el empeoramiento a una EA confirmada en personas con deterioro cognitivo leve (DCL) e incluso en el estado presintomático. Varios estudios

con resonancia magnética (RM) han mostrado cambios estructurales en personas con riesgo de desarrollar la enfermedad, pero todavía asintomáticas [3,4]. La neuroimagen estructural es también útil para predecir qué personas con los trastornos de memoria característicos del DCL tienen una probabilidad mayor de evolucionar hacia una demencia [5,6]. Además, la facilidad de llevar a cabo estudios de RM avala la utilidad de la neuroimagen estructural en el seguimiento longitudinal para la detección preclínica de la EA y su seguimiento [4,7].

La neuroimagen funcional podría ser todavía más sensible y específica que la neuroimagen estructural para detectar alteraciones tempranas en la génesis de la EA. La neuroimagen funcional tiene dos grandes vertientes:

1. El estudio de cambios en metabolismo o perfusión cerebral o en oxigenación sanguínea asociados con la enfermedad, con o sin tareas de activación cerebral.
2. El estudio de compuestos químicos –con inclusión de genes– que puedan alterarse en fases preclínicas o DCL.

Sobre todo el primer método se ha usado para el estudio de demencia incipiente, pero la valoración de compuestos químicos tiene un gran potencial y algunas de sus aplicaciones al estudio de EA se mencionarán en esta revisión, ya que lógicamente el estudio de pacientes es el primer paso en el estudio de personas en estado preclínico. Por ejemplo, con tomografía por emisión de positrones (PET, del inglés *positron emission tomography*) se puede determinar la distribución cerebral regional de más de 500 trazadores biológicos, entre los que se encuentran sustratos de enzimas y transportadores, agonistas de receptores cerebrales, hormonas, anticuerpos y otros péptidos, medicamentos y oligonucleótidos [8,9]. Entre las técnicas de neuroimagen funcional están la PET, la tomografía por emisión de fotón único (SPECT, del inglés *single photon emission computed tomography*) y la resonancia magnética funcional (fMRI, del inglés *functional magnetic resonance imaging*), que hasta recientemente han sido más sensibles y específicas que la neuroimagen estructural para la detección de alteraciones que predicen la pertenencia a grupos de personas con riesgo de

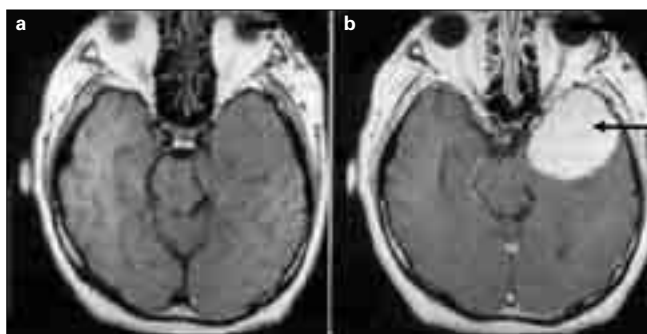
Recibido: 21.05.04. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 01.06.04.

Departamento de Neurología y Neurocirugía. Clínica Universitaria de Navarra. Departamento de Neurociencias. Centro de Investigación Médica Aplicada. Universidad de Navarra. Pamplona, Navarra, España.

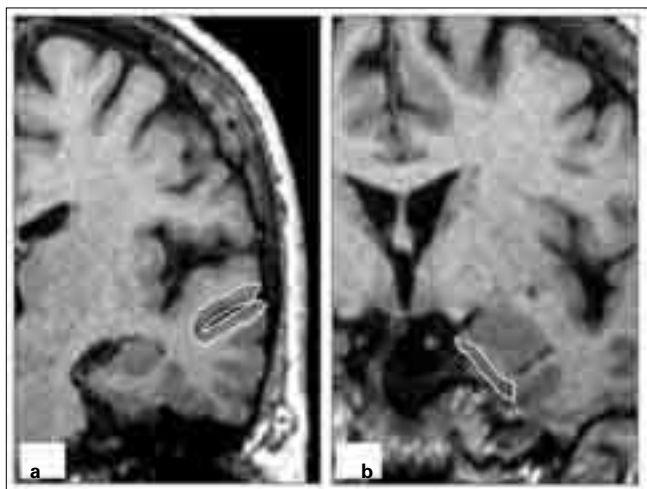
Correspondencia: Dr. José C. Masdeu. Departamento de Neurología y Neurocirugía. Clínica Universitaria de Navarra. E-31008 Pamplona (Navarra). Fax: +34 948 296 500. E-mail: masdeu@unav.es

Agradecimientos. Al Dr. Javier Arbizu, del Departamento de Medicina Nuclear de la Clínica Universitaria de Navarra, quien proporcionó varias ilustraciones para la figura 5 y ofreció valiosas sugerencias para el manuscrito.

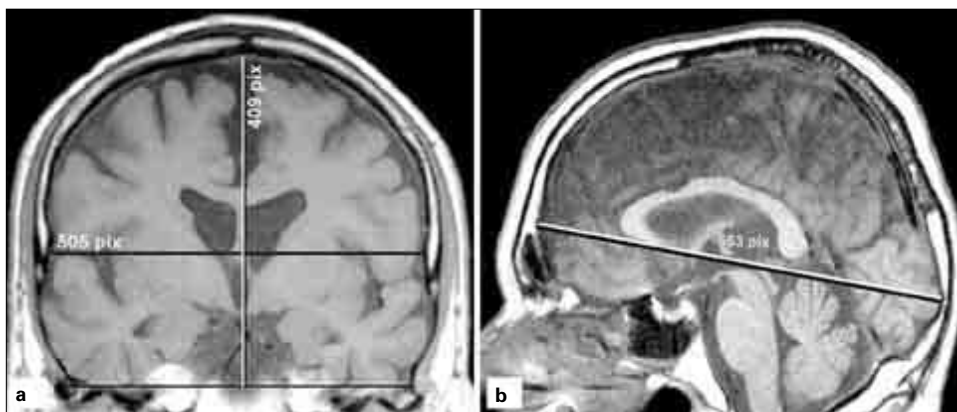
© 2004, REVISTA DE NEUROLOGÍA



**Figura 1.** Meningioma en región temporal derecha en paciente con demencia progresiva, que cumplía los criterios para no necesitar estudios de neuroimagen de acuerdo con los criterios de la Academia Americana de Neurología de 1994 [80]. El artículo de Chui y Zhang [81], de donde se ha tomado con permiso esta ilustración, contribuyó a que se cambiaran los criterios para requerir en el futuro una TAC o una RM cerebral [1].



**Figura 3.** Cortes coronales de cerebro: a) Región donde se mide la superficie de corteza de surco temporal superior; b) Aproximadamente a nivel de cuerpos mamilares se mide la superficie de corteza entorrinal.



**Figura 4.** Cálculo de los ejes del cerebro para referenciar las medidas corticales que se muestran en la figura 3. La superficie cortical se divide por el producto de la longitud de los tres ejes descritos a continuación: a) Transversal: de límite interno de tabla interna ósea en región temporal izquierda a tabla interna ósea en región temporal derecha, pasando por el nivel del foramen de Monro. Axial: de límite interno de tabla interna ósea de la sutura sagital a una línea paralela al eje trasversal trazada por la cara inferior de los lóbulos temporales, en un corte coronal de cuerpo mamilar. Este eje pasa por el septo pelúcido o entre los pilares del fórnix; b) Antero-posterior: del límite interno de la tabla interna ósea en región frontal a tabla interna ósea en región occipital, pasando por las comisuras anterior y posterior.

desarrollar la enfermedad [10,11]. La espectroscopia por RM permite la cuantificación relativa de compuestos como N-acetilaspártato, que disminuye con pérdida neuronal [12].



**Figura 2.** Sección anatómica de comisura posterior, plano axial a 20° de la línea basal de Reid. Se indican las medidas de anchura de astas temporales y anchura de cerebro que se utilizaron en los estudios iniciales de TAC para evaluar la atrofia temporal medial [13].

### ESTUDIOS DE RM ESTRUCTURAL

Desde mediados de los años 80 se conoce que las medidas de atrofia en lóbulo temporal son las más sensibles para detectar alteraciones tempranas de EA en neuroimagen estructural (Fig. 2) [13,14]. Estas medidas se han refinado a partir del hallazgo neuropatológico de pérdida neuronal en corteza entorrinal de sujetos con DCL, que llevaron a cabo Gómez-Isla et al [15]. Aplicando estos conocimientos a RM se determinó que, combinada con mediciones en corteza temporal lateral y cíngulo anterior, una medida de corteza entorrinal en RM (Fig. 3) distinguía los sujetos sanos de las personas con DCL que empeoraban hasta tener una EA, con una precisión del 93%, una especificidad del 0,95 y una sensibilidad del 0,90 [5]. Atrofia de corteza entorrinal predice mejor que atrofia de hipocampo qué individuos con DCL empeorarán para llegar a tener una EA [16]. Estas medidas se pueden llevar a cabo con cierta facilidad en imágenes digitales con cualquier programa gráfico que permita la medida de un área de interés (Fig. 3), que se referencia con la medida de los ejes axial,

transverso y sagital del cerebro del paciente (Fig. 4).

La neuroimagen estructural también se ha utilizado para evaluar el significado de otros marcadores de la EA. Por ejemplo, los valores absolutos de la proteína tau en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de personas con DCL no cambian cuando se hacen estudios de seguimiento. Sin embargo, se aprecia un aumento significativo en tau 231 hiperfosforilada cuando se calcula sobre la base del tamaño ventricular [17].

Otra aplicación potencialmente importante de las medidas de RM es servir como marcadores de empeoramiento en pacientes con EA o DCL, y, por tanto, poder compararse su evolución en pacientes tratados con terapias nuevas. Por ejemplo, en

un estudio de un agonista muscarínico, se confirmó con RM cerebral, obtenida en 192 pacientes con un año de diferencia del estudio basal, que el empeoramiento se apreciaba mejor en el

99% de los casos con medidas de atrofia hipocampal que con medidas cognitivas o conductuales ( $p < 0,001$ ) [18]. Esto permitiría reducir la muestra para un ensayo clínico, de tal modo que mientras se necesitarían 320 pacientes para detectar una reducción del 50% en la velocidad de empeoramiento con la puntuación de la subescala cognitiva de la evaluación de la EA y 241 con la prueba del *Minimental* (MMSE), se necesitarían únicamente 21 si se mide hipocampo y 54 si se mide el volumen de asta temporal del ventrículo lateral [18]. El porcentaje de atrofia regional anual se puede obtener con métodos semiautomáticos [19].

### ESTUDIOS DE METABOLISMO REGIONAL CEREBRAL CON PET

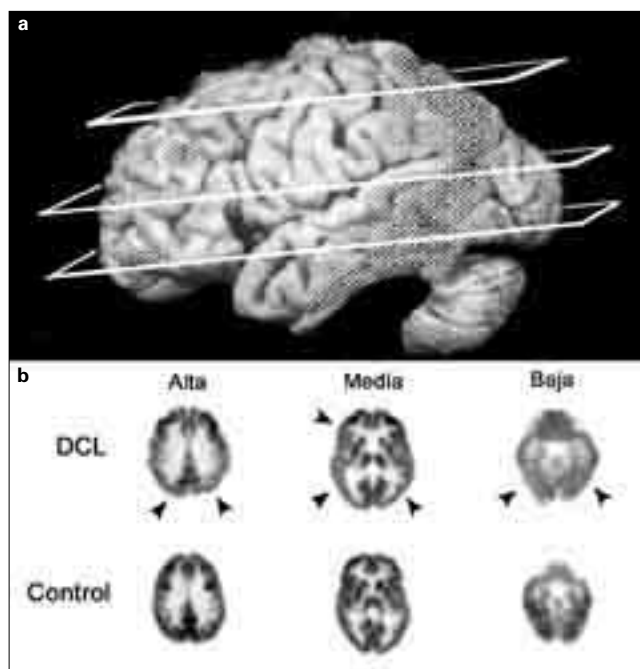
Los estudios de metabolismo regional con PET han utilizado 18F-2-deoxi-2-fluoro-D-glucosa (FDG) como marcador metabólico. Afortunadamente, para la evaluación del PET en DCL, los pocos estudios de PET con comprobación histológica del diagnóstico de AD fueron estudios retrospectivos, donde el PET se hacía por indicación clínica, y, por tanto, tienden a incluir pacientes con DCL o EA incipiente (MMSE  $> 20$ ); porque el PET, todavía una técnica costosa, no ofrecía datos adicionales una vez que el diagnóstico clínico era evidente [20,21]. Dos situaciones clínicas planteaban y siguen planteando el uso de PET: el DCL y la demencia atípica, entidades que el PET puede ayudar a definir. Con frecuencia los estudios realizados con PET incluyen series no aleatorias, o con protocolos retrospectivos, por lo cual tienden a sobrecargarse de pacientes relativamente jóvenes y con trastorno cognitivo ligero [20].

Como el grado de intensidad de la afectación neuronal en la EA se marca más en la región temporal medial y en la corteza de asociación parietotemporal, es lógico que estas regiones tengan un menor metabolismo, ya que la densidad sináptica, que determina el metabolismo regional, depende de la integridad no sólo de la neurona eferente, sino también de la neurona aferente [22] (Fig. 5). El resultado de las pruebas neuropsicológicas debe interpretarse con cautela cuando se trata de definir correctamente la localización cerebral de la patología. Por ejemplo, en un grupo de pacientes con EA, el resultado de pruebas 'frontales' se correlacionaba con la disminución de metabolismo parietotemporal, no frontal, y con las otras pruebas neuropsicológicas [23].

Entre los patrones típicos de hipometabolismo cortical en la demencia degenerativa progresiva se encuentran:

1. Parietotemporal bilateral, con mucho el más frecuente.
2. Frontal bilateral.
3. Caudado o núcleo lenticular bilateral (Fig. 6).

Las alteraciones mayores ocurren en la corteza de asociación, mientras que la corteza paracentral –áreas sensitivomotoras primarias– se preservan. En un trabajo reciente con confirmación anatomopatológica, se estudiaron 55 pacientes que presentaban DCL o demencia ligera cuando se les realizó el PET –la mayor parte con una puntuación de más de 26 en el MMSE–. En este grupo, del que 41 pacientes (75%) tenían EA en el examen anatomopatológico, el estudio PET indicó correctamente el diagnóstico final en el 89% (IC 95%, 81-97%), con una sensibilidad de 95% (IC 95%, 89-100%) y una especificidad de 71% (IC 95%, 48-95%) [20] (Fig. 6). Hallazgos similares se han obtenido también en estudios con series menos numerosas [21]. Recientemente, con la utilización de un método automático de análisis de las imágenes PET basado en las medidas de vóxeles



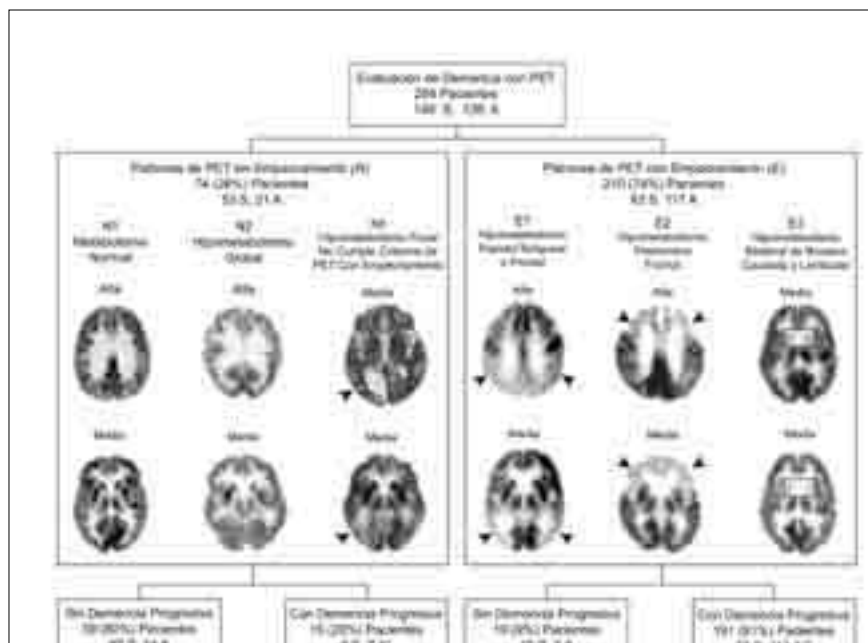
**Figura 5.** a) Densidad regional de placas y ovillos en una muestra de pacientes con enfermedad de Alzheimer [22]. La densidad se representa en la cara lateral del hemisferio cerebral izquierdo y es máxima en corteza de asociación temporoparietal; b) PET con fluorodeoxiglucosa de persona de 71 años con defecto cognitivo ligero (DCL) y control sano. La persona con DCL tenía alteración en funciones mnésicas, con preservación de la función en el resto de las áreas cognitivas. Selección de secciones axiales (tres de 15 que tiene el estudio completo) a los niveles indicados en a). Secciones identificadas como alta, media, y baja. Notar el hipometabolismo (flechas) en las regiones con máxima densidad de placas y ovillos. En la zona temporal media de ambos hemisferios, visible en la sección baja, es donde hay la diferencia más marcada de metabolismo entre DCL y control. Esta zona no se ha marcado en la sección, para evitar oscurecer las estructuras vecinas.

(*voxel-based morphometry*), la distinción entre controles y EA tuvo una sensibilidad de un 93% y una especificidad del 93%; incluso con demencia ligera (con un MMSE  $\geq 24$ ), la sensibilidad era todavía de un 84%, con una especificidad del 93% [24]. Un metabolismo anormal en personas con DCL pronosticaba un alto riesgo de evolucionar a EA a los dos años [24].

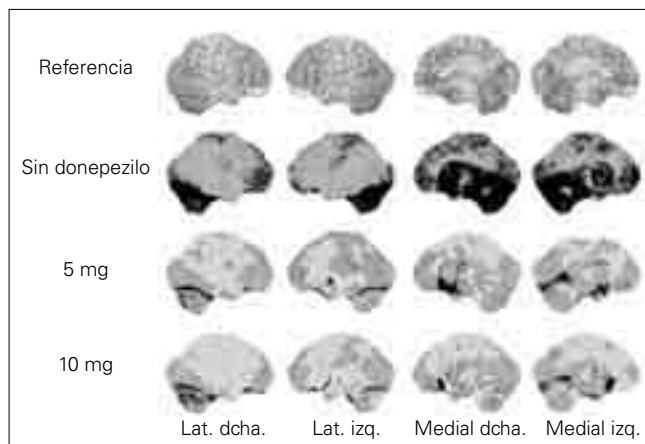
### Valor pronóstico del hipometabolismo biparietal

El grupo de Reiman fue el primero en investigar el valor pronóstico del metabolismo cortical estudiado con PET en ancianos sanos, pero con un riesgo aumentado de tener EA [10]. En 37 pacientes con EA probable, el metabolismo cortical se reducía en la corteza de asociación parietotemporal y cíngulo posterior. Estas mismas zonas presentaban un descenso del metabolismo en un grupo de 11 ancianos sin demencia, pero homocigotos para el genotipo *Apo ε4*. Ambos grupos se compararon con otro de 22 ancianos sin deterioro cognitivo (DC) de edad similar.

Recientemente, se han publicado otros estudios sobre el valor del PET de metabolismo para predecir DC en personas con DCL o con una carga genética que los hace más susceptibles a la EA. Mediante PET con FDG, Small et al estudiaron 27 personas con uno o dos alelos *Apo ε4* y 27 controles sin alelos *Apo ε4* [25]. Hay que tener en cuenta que el grupo *Apo ε4* tenía un DCL en la evaluación inicial (MMSE: 28,0; Buschke: 87,9), mientras que los controles no tenían alteraciones de memoria



**Figura 6.** Resultado de la evaluación de metabolismo cerebral con PET en 284 pacientes. El diagnóstico se hizo por un seguimiento clínico de al menos 2 años (S, 146 pacientes), o por examen anatomopatológico (A, 138 pacientes). Se indican tres patrones de PET que no se asocian a progresión de la demencia (N) y tres patrones que lo están (E). En las imágenes axiales de PET, obtenidas a un nivel alto (alto) o medio (medio) del cerebro, las zonas más oscuras corresponden a mayor actividad metabólica. \* EA: tres casos; parálisis supranuclear progresiva: uno; enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: tres. \*\* EA: 86 casos; demencia frontotemporal: siete; enfermedad de cuerpos de Lewy diseminados: seis; EA + cuerpos de Lewy: cuatro; gliosis subcortical: tres; combinación de EA, enfermedad vascular y por cuerpos de Lewy: tres; enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: dos; parálisis supranuclear progresiva: uno; lipofuscinosis cerioide de Kufs: uno. Modificado de Silverman et al [20], con permiso.



**Figura 7.** Actividad de acetilcolinesterasa cerebral marcada con N-[11C] metilpiperidín-4-yl propionato –[11C]PMP– obtenida con PET en pacientes de EA antes y después de tratamiento con donepezilo. La hilera superior corresponde a una rendición de superficie en RM cerebral, donde en las hileras siguientes se proyecta el PET. La segunda hilera indica la actividad media en seis pacientes con EA, comparados con 14 controles normales. Las zonas más claras corresponden a las que tienen la mayor disminución de acetilcolinesterasa comparadas con normales. En las dos hileras inferiores se muestra con tonos más claros la disminución adicional de actividad de acetilcolinesterasa con dos dosis escaladas de donepezilo. Aunque la hilera inferior (10 mg) aparenta tener mayor disminución, no fue significativa, comparada con la dosis de 5 mg. Ver texto para más detalles. Modificado de Kuhl et al [67], con permiso.

(MMSE: 29; Buschke: 95,2). En el PET inicial, las personas con *Apo ε4* tenían un metabolismo disminuido en corteza del lobulillo parietal inferior, zona lateral de ambos lóbulos tempo-

rales y zona posterior de la circunvolución del cíngulo. En 10 de cada grupo pudieron obtener un PET de seguimiento a los dos años del inicial. Cuatro de los 10 ancianos con *Apo ε4*, pero ninguno sin *Apo ε4*, experimentaron una pérdida significativa de memoria en el intervalo de seguimiento. Los autores indican que había una correlación directa (Pearson,  $r = 0,69$ ,  $p = 0,026$ ) entre la pérdida de memoria y metabolismo parietal basal en el grupo de personas con *Apo ε4*, pero no en el de los que no tenían ese alelo [25]. Inspección de sus datos parece indicar que en la población de DCL había dos subgrupos. Sin embargo, el número de pacientes es demasiado reducido para poder estimar el valor pronóstico del hipometabolismo parietal.

En un estudio de 20 personas con DCL, 10 evolucionaron en 3 años a EA [26]. De los 10 que tenían un PET normal al inicio del estudio, tres (30%) evolucionaron a EA, mientras que siete (70%) de los que tenían un PET anormal evolucionaron a EA. Un resultado parecido se ha descrito más recientemente [27]. Con un número más elevado de sujetos y con el empleo de un paradigma de comparación de vóxeles, un PET anormal predijo la conversión a EA en una cohorte de DCL [24].

Sin embargo, otros estudios han mostrado que la disminución de metabolismo en corteza parietotemporal ocurre con EA, mientras que el DCL se caracterizaría por una disminución en corteza temporal medial, y, sobre todo, en corteza entorrinal [28,29].

La evaluación de metabolismo cerebral con PET se ha usado también para intentar mostrar un efecto positivo de algunos inhibidores de la acetilcolinesterasa, que se emplean para el tratamiento de la EA. Por ejemplo, en un estudio de seis pacientes tratados con metrifonato, se observó un aumento del metabolismo en la corteza frontoparietal izquierda y temporal lateral en ambos hemisferios tras 12 semanas de tratamiento [30]. Resultados similares se han observado con rivastigmina en un grupo más numeroso de pacientes [31].

#### Valor pronóstico del hipometabolismo entorrinal

La región entorrinal, de la zona medial de lóbulo temporal, es la primera en mostrar placas y ovillos en la EA [32,33]. Además, como Gómez-Isla et al mostraron, la pérdida neuronal en esta región ocurre ya en personas con DCL [34]. Sin embargo, dado el exiguo tamaño de esta región, comparado con la capacidad de resolución de los equipos de PET, se ha estudiado difícilmente en detalle *in vivo* hasta época reciente. Las técnicas de correjistro y fusión de RM cerebral y PET han permitido estudiar los cambios longitudinales en la región entorrinal en ancianos sanos y determinar las diferencias existentes entre los que permanecían sanos y los que sufrían DCL o incluso evolucionaban a EA. En un estudio longitudinal de tres años de duración, 12 de 48 ancianos normales sufrieron DC, uno a EA y 11 a DCL [29]. En el estudio basal, al comienzo de los 3 años, el metabolismo

de glucosa en la zona entorrinal se redujo en un 18% en los sujetos que posteriormente sufrieron DC. En los ancianos portadores del alelo E4, se reducía también en corteza temporal lateral (8%) y en el giro temporal superior (3%). Sin embargo, cuando el anciano que evolucionó a EA se descontaba del análisis, sólo el hipometabolismo en la corteza entorrinal (17%,  $p < 0,001$ ) permitía discriminar a los ancianos que evolucionaron a DCL. Este estudio muestra que tal vez la neuroimagen funcional más detallada de esta región, con equipos que en lugar de tener una resolución espacial de unos 5 mm, como el PET convencional, tienen una resolución de 1,5 mm en las tres dimensiones, como el micro-PET que se utiliza ya para animales de experimentación, puede proporcionar datos con mayor valor predictivo para DCL [9]. La activación de la corteza entorrinal en DCL se ha estudiado también con RM funcional, como exponemos más adelante [35].

### **Hipometabolismo en red de estructuras límbicas**

Con más especificidad que los estudios de perfusión con SPECT, recientes estudios de metabolismo con PET han mostrado que el metabolismo reducido en una serie de estructuras límbicas (complejo hipocampal, tálamo medial, cuerpo mamilar y cíngulo posterior) es característico de personas con DCL de tipo amnésico [28]. Los pacientes con EA leve tendrían las mismas alteraciones y, además, hipometabolismo en amígdala y corteza parietotemporal.

## **ESTUDIOS DE PERFUSIÓN REGIONAL CEREBRAL CON PET**

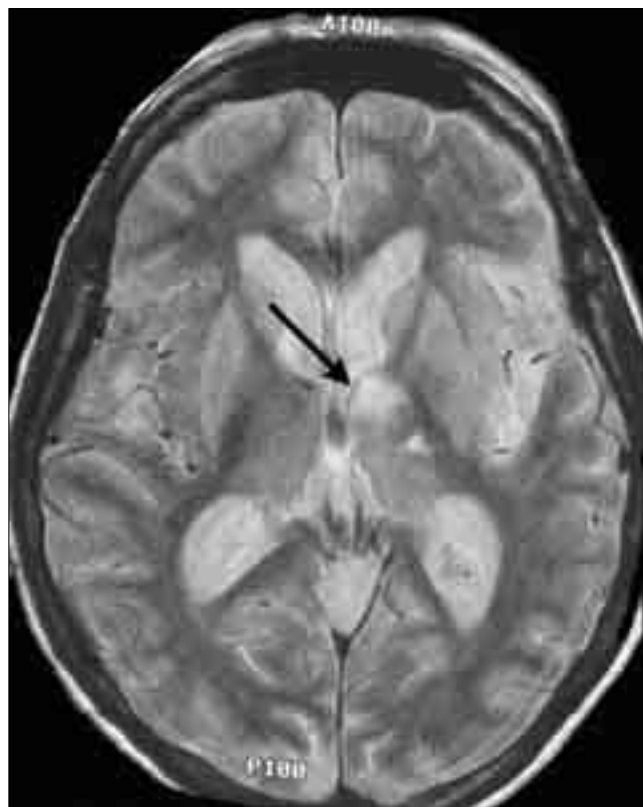
Los estudios de perfusión con PET se han llevado a cabo sobre todo para evaluar la activación cerebral con tareas específicas. Para estos estudios, que se detallan más adelante, se utiliza agua marcada con oxígeno radiactivo ( $H_2^{15}O$ ). Sin embargo, hay algunas comparaciones de perfusión en EA ligera y controles [36]. Las zonas de perfusión disminuida coinciden con las zonas de metabolismo disminuido. Hay también zonas de perfusión aumentada en EA inicial, sobre todo en corteza primaria y en región frontal dorsolateral [36].

## **ESTUDIOS DE PERFUSIÓN REGIONAL CEREBRAL CON SPECT**

Los trazadores más usados para estudiar perfusión cerebral con SPECT son la hexametilpropilenoaminooxima marcada con tecnecio ( $99mTc$ -HMPAO) y el dímero de etilcisteinato también marcado con tecnecio ( $99mTc$ -ECD). Hay muchos estudios de SPECT en demencia de tipo Alzheimer [37-41]. De hecho, como es más fácil obtener un buen estudio de SPECT que uno de PET en pacientes con demencia avanzada, las series de pacientes estudiados con SPECT suelen contener enfermos más deteriorados. Sin embargo, hay también varios estudios con SPECT en DCL y en personas presintomáticas.

### **SPECT: zonas de hipoperfusión que distinguen EA de sujetos normales**

Usando un sistema estadístico factorial para comparar SPECT en EA y controles, Johnson pudo comprobar que la perfusión de corteza parietotemporal, el hipocampo, giro cíngulo anterior y posterior, y núcleos dorsomedial y anterior, disminuía en pacientes con EA. Este hallazgo tenía una sensibilidad de 86%



**Figura 8.** Sección axial de RM cerebral ponderada en T<sub>2</sub> a través del tálamo. En el tálamo izquierdo hay un infarto reciente del núcleo anterior (flecha) y uno más antiguo en núcleo ventrolateral. La paciente, de 65 años, tuvo un cambio brusco de personalidad, con amnesia, inatención y agresividad. El infarto más reciente está junto al genu de la cápsula interna, y en imágenes de TAC daba la apariencia errónea de localizarse en esta estructura.

y una especificidad de 80% [42]. Éste y otros estudios clínicos adolecen de la falta de confirmación anatomopatológica del diagnóstico. Recientemente, un estudio de 70 pacientes con demencia y 14 controles, todos con autopsia, ha comparado la eficacia diagnóstica de los criterios clínicos sin y con la ayuda de SPECT [40]. Cuando todos los casos (pacientes y controles) se incluyeron en el análisis, el diagnóstico clínico de EA probable se asoció con una probabilidad del 84% de un diagnóstico anatomopatológico de EA. Un SPECT positivo aumentaba la probabilidad de un diagnóstico de EA a un 92%, mientras que un SPECT negativo la disminuía a un 70%. SPECT era más útil cuando el diagnóstico clínico era de EA posible, con una probabilidad de un diagnóstico de EA de un 67% sin SPECT, de un 84% con un SPECT positivo, y de un 52% con un SPECT negativo [40]. La media del MMSE en los pacientes de este estudio fue de 13, obviamente con demencia grave y no con DCL. Sin embargo, es interesante que el grupo en el que SPECT apoyó más el diagnóstico fue el de EA posible, que lógicamente incluía los pacientes con un cuadro más incipiente.

### **SPECT: zonas de hipoperfusión que predicen deterioro a EA probable**

Con el sistema estadístico factorial, Johnson examinó las diferencias entre controles y personas que habían evolucionado a un diagnóstico de Alzheimer, comparando los estudios de SPECT llevados a cabo cuando estas personas todavía no cumplían criterios diagnósticos [42]. Los que desarrollaron Alzheimer te-

nían en el SPECT presintomático perfusión disminuida en el hipocampo, giro cingulado anterior y posterior, y núcleos dorso-medial y anterior, estructuras con un papel importante en los circuitos de memoria y atención. Este hallazgo tenía una sensibilidad de 78% y una especificidad del 71% [42].

El mismo grupo estudió con SPECT de perfusión una familia con el gen de la presenilina 1 [43]. De esta familia, 23 personas no tenían el gen, 18 lo tenían, pero sin DC, y 16 tenían ya DC. Comparados con los que no tenían el gen, los que lo tenían, pero sin DC, mostraron perfusión disminuida en hipocampo, cíngulo anterior y posterior, y cortezas de asociación parietal y frontal. El análisis estadístico de los hallazgos en SPECT de perfusión pudo separar de forma correcta al 86% de las personas en ambos grupos, e indicó que hay alteraciones de perfusión cerebral en personas asintomáticas con el gen de la presenilina 1.

### ESTUDIOS DE PERFUSIÓN REGIONAL CEREBRAL CON RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

La perfusión regional se puede evaluar por medio de RM cerebral de varias formas. El volumen intravascular regional (rCBV, del inglés *regional cerebral blood volume*) se puede medir por medio de la inyección rápida de un contraste paramagnético que causa una disminución de señal en microvasos. Hay varios estudios de este tipo en EA [44,45]. En un estudio clínico, Bozzao et al [46] hallaron que la disminución de rCBV temporoparietal tenía una sensibilidad del 90% para distinguir a 16 pacientes con EA y alteración cognitiva leve de 15 controles sin ningún tipo de alteración cognitiva y la especificidad era de un 87%. La corteza hipocampal separaba menos netamente a los pacientes (sensibilidad de 80% y especificidad de 65%).

Más recientemente, técnicas de marcado electromagnético del *spin* del electrón han permitido hacer estudios de perfusión sin necesidad de inyectar contraste. Por ejemplo, Alsop et al estudiaron 17 pacientes con EA moderada y avanzada (MMSE de 29 a 6) y detectaron disminución de perfusión, comparada con controles, en corteza de asociación parietotemporal y, de menos intensidad, frontal [47]. La región temporal medial no se pudo estudiar con el suficiente detalle, porque la imagen, obtenida con técnica ecoplanar, se degradaba en la base de los lóbulos frontal y temporal. Esta técnica, que proporciona información similar a la que suministra SPECT, tiene, sin embargo, unas ventajas:

1. No usa radiación ionizante.
2. La cuantificación de flujo cerebral regional es más sencilla.
3. Sin mover al paciente se puede registrar con RM convencional, con lo cual la resolución espacial es mejor y se pueden detectar infartos u otras alteraciones isquémicas, frecuentes en pacientes ancianos que, lógicamente, influyen en la interpretación de las alteraciones de perfusión en EA.

Por otro lado, comparada con SPECT, esta técnica tiene una menor relación señal/ruido, es más sensible al movimiento del paciente, y puede calcular por bajo el flujo sanguíneo, si el tiempo de tránsito de la sangre desde la base del cerebro al tejido es mayor de 1 s. Nuevas técnicas de perfusión, como la de *background suppressed 3D RARE arterial spin labeled perfusion MRI*, se estudian para mejorar el rendimiento de la RM cerebral en este campo.

### ESTUDIOS DE ACTIVACIÓN CON PET

PET fue la primera técnica de neuroimagen que permitió la obtención de estudios de activación cerebral. Para estos estudios se utiliza agua marcada con oxígeno radiactivo ( $H_2^{15}O$ ), un isótopo de vida media corta, con el que se consigue una resolución temporal de unos 40 s. Con este isótopo se mide el flujo cerebral regional (rCBF, del inglés *regional cerebral blood flow*). El flujo regional aumenta paralelamente al aumento en necesidad regional de oxígeno y se corresponde con un aumento de actividad sináptica en esa región del cerebro. Para los estudios de activación se obtiene un PET de la zona de interés o de todo el cerebro en la condición basal (p. ej., paciente que reposa en el escáner) y en la condición de activación (p. ej., paciente que trata de memorizar dos palabras). La sustracción de los mapas de rCBF obtenidos en las dos situaciones proporciona un mapa de las zonas del cerebro activadas por la tarea objeto de estudio. La comparación se hace con técnicas estadísticas, como la SPM (del inglés, *Statistical Parametric Mapping*) [48,49].

En los años 90 se desarrolló la técnica de la resonancia magnética funcional (RM funcional), que tiene ventajas sobre el PET de activación, al proporcionar mayor resolución temporal y espacial, además de no someter a los pacientes a radiación ionizante. Sin embargo, estudios de activación con marcadores bioquímicos son más versátiles y fáciles de realizar con PET. Para la misma tarea, se activan zonas más amplias de corteza en EA temprana.

Varios estudios de activación con PET de  $H_2^{15}O$  han demostrado que, para efectuar la misma tarea, se activan zonas corticales más amplias en personas con EA o DCL que en controles sanos [36,50]. Estos hallazgos se han confirmado posteriormente por estudios de RM funcional. Estudios de activación con PET se han llevado a cabo en pacientes con EA incipiente. El grupo de siete pacientes estudiado por Becker et al tenía un MMSE medio de 21,7 [36]. Usando un paradigma de activación de memoria episódica, estos investigadores mostraron que en los pacientes con EA incipiente había activación de zonas regionalmente similares de la corteza que en controles, pero más extensas. Asimismo, también estudiando pacientes con EA incipiente, Woodard et al mostraron que con una prueba de intentar recordar un texto escrito, controlada por la simple lectura, únicamente la región frontal lateral derecha se activaba en ancianos sanos, mientras que en los pacientes con EA se activaban regiones similares, pero de ambos hemisferios [50]. Estos hallazgos se han interpretado como un mecanismo compensador corticalmente, donde una mayor extensión de corteza afectada por EA se tiene que activar para conseguir el mismo rendimiento que personas sanas consiguen con activación de zonas más reducidas.

### ESTUDIOS DE ACTIVACIÓN CON RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

Small et al estudiaron la corteza entorrinal, subículo e hipocampo en cuatro ancianos sin DC, cuatro con EA y 12 con DCL. En este último grupo encontraron ocho con activación normal de corteza entorrinal y los otros cuatro con un patrón de falta de activación similar al que se halló en los cuatro pacientes con EA [35]. En otro estudio, con una prueba consistente en recordar un dibujo geométrico, personas con EA incipiente ( $n = 7$ ) no activaron corteza entorrinal, giro supramarginal o región prefrontal, todas en lado derecho, a diferencia del grupo control sin DC [51].

Superficialmente considerados, estos datos parecen discor-

dar de los obtenidos con un estudio más amplio de activación con RM funcional, en el que personas con el alelo *Apo ε4* tenían un mayor grado y extensión de activación de corteza que homocigotos para el alelo *Apo ε3* [52,53]. En efecto, Bookheimer et al estudiaron 30 personas sin DC con RM funcional [53]. De estas personas, 16 tenían el alelo *Apo ε4* y las restantes 14 eran homocigotos para *Apo ε3*. El paradigma de activación consistía en intentar recordar pares de palabras no relacionadas entre sí, y, por tanto, exploraba memoria verbal episódica. Como corresponde al paradigma de activación, la corteza perisilviana hemisférica izquierda y regiones hipocampales se activaron en ambos grupos. Sin embargo, las personas con el alelo *Apo ε4* tenían mayor activación de giro hipocampal, corteza prefrontal dorsal, lóbulo parietal y porción anterior de giro cingulado. A los dos años de este estudio de base, repitieron los estudios neuropsicológicos de memoria en 14 personas, y comprobaron que había una correlación positiva entre el número de regiones activadas en el estudio de RM funcional y el grado de disminución de memoria verbal medida con la sección de recuerdo consistente a largo plazo de la prueba de rememoración selectiva de Buschke y Fuld [53]. La diferencia en activación podría ser selectiva para memoria episódica, o pruebas semánticas [54], porque no ha ocurrido con otras pruebas cognitivas [55]. Más estudios de este tipo hacen falta para clarificar estos hallazgos [56]. Es posible que personas con pérdida o disfunción neuronal necesiten activación de una mayor extensión de corteza para efectuar la misma tarea cognitiva. En otra situación en la que demanda sobre corteza es mayor, como es en el proceso de aprendizaje, hay también activación de zonas corticales más extensas que cuando el aprendizaje ha tenido lugar y la tarea se puede hacer con más facilidad y rapidez [57]. Es también posible que este fenómeno sea bimodal, con aumento de activación en la persona con una deficiencia neuronal ligera o moderada y disminución de activación cuando llega un momento que las redes neuronales corticales se deterioran más, explicando así los hallazgos de Small et al en la corteza entorrinal [35].

## PET PARA CLARIFICAR LOS MECANISMOS DE LA EA Y DCL

### Activación de microglia

El cerebro de pacientes con EA contiene microglia activada, que puede desempeñar un papel etiopatogénico en la enfermedad o simplemente representar el mecanismo de limpieza de detritos neuronales producto del daño causado por otros agentes etiológicos. Cuando se activa la microglia cerebral, aumenta su expresión de receptores de benzodiazepina periféricos. Cagnin et al [58] midieron la densidad cerebral regional de microglia activada con PET y carbono 11, marcado con PK11195<sup>®</sup>, que tiene gran afinidad por receptores de benzodiazepina periféricos. En 15 personas normales, la densidad no cambió con la edad, excepto en tálamo, donde había un aumento con el envejecimiento. Sin embargo, ocho pacientes con EA y una persona con DCL tenían una densidad aumentada en corteza entorrinal, temporoparietal y del giro cingulado.

### Depósito de amiloide

Recientemente, se ha elaborado un compuesto (FDDNP) que, *in vitro*, marca las fibrillas de amiloide y los ovillos en el cerebro de pacientes con EA [59]. En un estudio piloto con PET clínico

en nueve pacientes con EA y siete controles, este compuesto se eliminaba más lentamente del cerebro de pacientes con EA [59]. Otro compuesto con el que se han obtenido ya imágenes PET es el PIB (del inglés, *Pittsburg compound B*), un derivado de la tioflavina-T con alta afinidad por las fibrillas Abeta, que muestra excelente entrada en cerebro y eliminación del mismo [60]. En un estudio de 16 pacientes con EA incipiente, se detectaron depósitos en todos los pacientes menos tres y en ninguno de los controles [61]. La distribución de los depósitos, en corteza de asociación parietotemporal y frontal, y cíngulo posterior, estando ausente de cerebelo, se conforma con la distribución regional de depósitos de amiloide en la EA conocida por neuropatología convencional [61].

### Actividad enzimática en la enfermedad de Alzheimer medida con PET

Varios estudios han mostrado que hay una pérdida de acetilcolinesterasa cortical en EA [62-64], pero no en la región del núcleo basal de Meynert, por lo menos en EA incipiente [65]. Esta pérdida es proporcional al trastorno cognitivo y a la duración de la enfermedad. Sin embargo, es más importante en pacientes con EA de comienzo temprano, que también suelen tener una mayor pérdida neuronal y en pacientes con demencia por cuerpos de Lewy difusos que en la EA [66]. La inhibición de la acetilcolinesterasa por fármacos como el donepezilo también se ha estudiado con PET [67,68]. De este modo se ha determinado que la inhibición en pacientes tratados en las dosis habituales es sólo parcial, y alcanza aproximadamente un 27% de la actividad enzimática con ambas dosis, sin que se note una curva dosis-respuesta (Fig. 7). Hay un gran interés por obtener un marcador para la colinaacetiltransferasa, un enzima que se relaciona directamente con el grado de trastorno cognitivo, sin el efecto de suelo que tiene la acetilcolinesterasa (37% en EA avanzada) [63,64]. La concentración de receptores colinérgicos muscarínicos, sin embargo, no ha separado de forma fiable controles y pacientes con EA [69,70].

## ESPECTROSCOPIA POR RESONANCIA MAGNÉTICA

Esta técnica permite la cuantificación relativa de una serie de compuestos químicos importantes para la función cerebral. Estudios de espectroscopia por resonancia magnética (ERM) protónica han mostrado que el N-acetilaspártato disminuye y el mioinositol aumenta en todas las regiones de hemisferios cerebrales evaluadas en pacientes con EA [12]. Recientemente, se han encontrado hallazgos parecidos en pacientes con DCL. La concentración de fosfodiéster se ha asociado con la cantidad de placas amiloides y con la presencia de trastornos psicóticos [71,72]. Estudios cuantitativos de todos los compuestos alterados en la EA muestran que la ERM tiene una alta sensibilidad, pero poca especificidad [12]. Comparando controles con pacientes de EA, si a la medición de volumen de hipocampo por RM se añade la concentración local de NAA obtenido por ERM, la precisión diagnóstica sube de un 89 a un 95% [73].

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ALTERACIÓN COGNITIVA

### Demencia vascular

Se apuntó al comienzo que la neuroimagen se utiliza en la actualidad sobre todo para descartar demencias no degenerativas, como son las debidas a tumores o, mucho más frecuentemente,



las demencias vasculares (Fig. 8). Un cuadro vascular puede presentar alteraciones cognitivas súbitas, pero frecuentemente pequeños infartos no se detectan clínicamente y, sin embargo, producen DC, como se mostró en el estudio de Rotterdam [74]. Infartos talámicos tienden a producir un síndrome amnésico más parecido a la demencia de la EA, mientras que lesiones de ganglios basales o sustancia blanca pueden causar lentitud psicomotora. Dado que algunos de estos cuadros los causan estados de hipercoagulabilidad tratables, el diagnóstico es importante.

### Demencias degenerativas

Aunque estrictamente no se trate de una enfermedad, sino de un síndrome, las demencias frontotemporales se caracterizan en RM cerebral, PET de metabolismo o SPECT por un patrón de mayor afectación de corteza frontal y temporal anterolateral,

distinguiéndolas de la EA, con mayor afectación mesotemporal y de corteza de asociación parietotemporal. Es importante advertir que la nosología de estos trastornos evoluciona conforme se afina el diagnóstico clinicopatológico y genético [75].

Las técnicas de neuroimagen funcional tienen una gran utilidad clínica para separar algunas de las causas de síndromes demenciales, en particular la degeneración corticobasal. Se observa un hipometabolismo en ganglios basales y tálamo junto a una disminución del metabolismo cortical frontoparietal contralateral al hemisferio sintomatológicamente más afecto [76,77]. También se han descrito patrones específicos para la demencia con cuerpos de Lewy difusos, con mayor afectación de ganglios basales y corteza occipital [78,79], y con una mayor disminución en la actividad de acetilcolinesterasa cortical [66].

### BIBLIOGRAFÍA

- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143-53.
- Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133-42.
- Krasuski JS, Alexander GE, Horwitz B, Rapoport SI, Schapiro MB. Relation of medial temporal lobe volumes to age and memory function in nondemented adults with Down's syndrome: implications for the prodromal phase of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 74-81.
- Schott JM, Fox NC, Frost C, Scahill RI, Janssen JC, Chan D, et al. Assessing the onset of structural change in familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2003; 53: 181-8.
- Killiany RJ, Gómez-Isla T, Moss M, Kikinis R, Sandor T, Jolesz F, et al. Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 430-9.
- Chetelat G, Baron JC. Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage* 2003; 18: 525-41.
- Du AT, Schuff N, Zhu XP, Jagust WJ, Miller BL, Reed BR, et al. Atrophy rates of entorhinal cortex in AD and normal aging. *Neurology* 2003; 60: 481-6.
- Song AW, Popp CA, Mao J, Dixon WT. fMRI: methodology-acquisition and processing. *Adv Neurol* 2000; 83: 177-85.
- Phelps ME. Inaugural article: positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 9226-33.
- Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS, Chen K, Bandy D, Minoshima S, et al. Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. *N Engl J Med* 1996; 334: 752-8.
- Fox NC, Warrington EK, Seiffer AL, Agnew SK, Rossor MN. Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. A longitudinal prospective study. *Brain* 1998; 121: 1631-9.
- Valenzuela MJ, Sachdev P. Magnetic resonance spectroscopy in AD. *Neurology* 2001; 56: 592-8.
- Masdeu J, Aronson M. CT findings in early dementia. *The Gerontologist* 1985; 25: 82.
- LeMay M, Stafford JL, Sandor T, Albert M, Haykal H, Zamani A. Statistical assessment of perceptual CT scan ratings in patients with Alzheimer type dementia. *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10: 802-9.
- Gómez-Isla T, Price JL, McKeel DW Jr, Morris JC, Growdon JH, Hyman BT. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1996; 16: 4491-500.
- Killiany RJ, Hyman BT, Gómez-Isla T, Moss MB, Kikinis R, Jolesz F, et al. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology* 2002; 58: 1188-96.
- De León MJ, Segal S, Tarshish CY, DeSanti S, Zinkowski R, Mehta PD, et al. Longitudinal cerebrospinal fluid tau load increases in mild cognitive impairment. *Neurosci Lett* 2002; 333: 183-6.
- Jack CR Jr, Slomkowski M, Gracon S, Hoover TM, Felmlee JP, Stewart K, et al. MRI as a biomarker of disease progression in a therapeutic trial of milameline for AD. *Neurology* 2003; 60: 253-60.
- Thompson PM, Hayashi KM, de Zubicaray G, Janke AL, Rose SE, Semple J, et al. Dynamics of Gray Matter Loss in Alzheimer's Disease. *J Neurosci* 2003; 23: 994-1005.
- Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001; 286: 2120-7.
- Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, Crain B, Hulette C, Earl N, et al. FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. *J Nucl Med* 2000; 41: 1920-8.
- Brun A, Englund E. Brain changes in dementia of Alzheimer's type relevant to new imaging diagnostic methods. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatr* 1986; 10: 297-308.
- Kessler J, Mielke R, Grond M, Herholz K, Heiss WD. Frontal lobe tasks do not reflect frontal lobe function in patients with probable Alzheimer's disease. *Int J Neurosci* 2000; 104: 1-15.
- Herholz K. PET studies in dementia. *Ann Nucl Med* 2003; 17: 79-89.
- Small GW, Ercoli LM, Silverman DH, Huang SC, Komo S, Bookheimer SY, et al. Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6037-42.
- Berent S, Giordani B, Foster N, Minoshima S, Lajiness-O'Neill R, Koeppe R, et al. Neuropsychological function and cerebral glucose utilization in isolated memory impairment and Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res* 1999; 33: 7-16.
- Chetelat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology* 2003; 60: 1374-7.
- Nestor PJ, Fryer TD, Smielewski P, Hodges JR. Limbic hypometabolism in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2003; 54: 343-51.
- De León MJ, Convit A, Wolf OT, Tarshish CY, DeSanti S, Rusinek H, et al. Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10966-71.
- Mega MS, Cummings JL, O'Connor SM, Dinov ID, Reback E, Félix J, et al. Cognitive and metabolic responses to metrifonate therapy in Alzheimer disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14: 63-8.
- Potkin SG, Anand R, Fleming K, Alva G, Keator D, Carreon D, et al. Brain metabolic and clinical effects of rivastigmine in Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 223-30.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991; 82: 239-59.
- Arriagada PV, Marzloff K, Hyman BT. Distribution of Alzheimer-type pathologic changes in nondemented elderly individuals matches the pattern in Alzheimer's disease. *Neurology* 1992; 42: 1681-8.
- Gómez-Isla T, Hollister R, West H, Mui S, Growdon JH, Petersen RC, et al. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; 41: 17-24.
- Small SA, Perera GM, DeLaPaz R, Mayeux R, Stern Y. Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999; 45: 466-72.
- Becker JT, Mintun MA, Aleva K, Wiseman MB, Nichols T, DeKosky ST. Compensatory reallocation of brain resources supporting verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46: 692-700.
- Bonte FJ, Ross ED, Chehabi HH, Devous MD. SPECT study of re-



- gional cerebral blood flow in Alzheimer disease. *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10: 579-83.
38. Gemmell HG, Sharp PF, Besson JA, Ebmeier KP, Smith FW. A comparison of Tc-99m HM-PAO and I-123 IMP cerebral SPECT images in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Eur J Nucl Med* 1988; 14: 463-6.
  39. Bonte FJ, Weiner MF, Bigio EH, White CL III. Brain blood flow in the dementias: SPECT with histopathologic correlation in 54 patients. *Radiology* 1997; 202: 793-7.
  40. Jagust W, Thisted R, Devous MD Sr, Van Heertum R, Mayberg H, Jobst K, et al. SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical-pathologic study. *Neurology* 2001; 56: 950-6.
  41. Sayit E, Yener G, Capa G, Ertay T, Keskin B, Fadiloglu S, et al. Basal and activation 99Tcm-HMPAO brain SPECT in Alzheimer's disease. *Nucl Med Commun* 2000; 21: 763-8.
  42. Johnson KA, Jones K, Holman BL, Becker JA, Spiers PA, Satlin A, et al. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology* 1998; 50: 1563-71.
  43. Johnson KA, Lopera F, Jones K, Becker A, Sperling R, Hilson J, et al. Presenilin-1-associated abnormalities in regional cerebral perfusion. *Neurology* 2001; 56: 1545-51.
  44. González RG, Fischman AJ, Guimaraes AR, Carr CA, Stern CE, Halpern EF, et al. Functional MR in the evaluation of dementia: correlation of abnormal dynamic cerebral blood volume measurements with changes in cerebral metabolism on positron emission tomography with fludeoxyglucose F 18. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1763-70.
  45. Harris GJ, Lewis RF, Satlin A, English CD, Scott TM, Yurgelun-Todd DA, et al. Dynamic susceptibility contrast MR imaging of regional cerebral blood volume in Alzheimer disease: a promising alternative to nuclear medicine. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1727-32.
  46. Bozzao A, Floris R, Baviera ME, Apruzzese A, Simonetti G. Diffusion and perfusion MR imaging in cases of Alzheimer's disease: correlations with cortical atrophy and lesion load. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1030-6.
  47. Alsop DC, Detre JA, Grossman M. Assessment of cerebral blood flow in Alzheimer's disease by spin-labeled magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2000; 47: 93-100.
  48. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp* 1995; 2: 189-210.
  49. Ishii K, Willoch F, Minoshima S, Drzezga A, Ficaró EP, Cross DJ, et al. Statistical brain mapping of 18F-FDG PET in Alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains. *J Nucl Med* 2001; 42: 548-57.
  50. Woodard JL, Grafton ST, Votaw JR, Green RC, Dobraski ME, Hoffman JM. Compensatory recruitment of neural resources during overt rehearsal of word lists in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 1998; 12: 491-504.
  51. Kato T, Knopman D, Liu H. Dissociation of regional activation in mild AD during visual encoding: a functional MRI study. *Neurology* 2001; 57: 812-6.
  52. Wagner AD. Early detection of Alzheimer's disease: an fMRI marker for people at risk? *Nat Neurosci* 2000; 3: 973-4.
  53. Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Mazziotta JC, et al. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 450-6.
  54. Johnson SC, Saykin AJ, Baxter LC, Flashman LA, Santulli RB, McAllister TW, et al. The relationship between fMRI activation and cerebral atrophy: comparison of normal aging and Alzheimer disease. *Neuroimage* 2000; 11: 179-87.
  55. Burggren AC, Small GW, Sabb FW, Bookheimer SY. Specificity of brain activation patterns in people at genetic risk for Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 44-51.
  56. Minoshima S, Cross DJ, Foster NL, Henry TR, Kuhl DE. Discordance between traditional pathology and energy metabolic changes in very early Alzheimer's disease. Pathophysiological implications. *Ann NY Acad Sci* 1999; 893: 350-2.
  57. Buchel C, Coull JT, Friston KJ. The predictive value of changes in effective connectivity for human learning. *Science* 1999; 283: 1538-41.
  58. Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, Gunn RN, Myers R, Turkheimer FE, et al. In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet* 2001; 358: 461-7.
  59. Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, et al. Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 24-35.
  60. Klunk WE, Wang Y, Huang GF, Debnath ML, Holt DP, Shao L, et al. The binding of 2-(4'-methylaminophenyl)benzothiazole to post-mortem brain homogenates is dominated by the amyloid component. *J Neurosci* 2003; 23: 2086-92.
  61. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004; 55: 306-19.
  62. Kuhl DE, Koeppe RA, Minoshima S, Snyder SE, Ficaró EP, Foster NL, et al. In vivo mapping of cerebral acetylcholinesterase activity in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52: 691-9.
  63. Shinotoh H, Namba H, Fukushi K, Nagatsuka S, Tanaka N, Aotsuka A, et al. Progressive loss of cortical acetylcholinesterase activity in association with cognitive decline in Alzheimer's disease: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 2000; 48: 194-200.
  64. Tanaka N, Fukushi K, Shinotoh H, Nagatsuka S, Namba H, Iyo M, et al. Positron emission tomographic measurement of brain acetylcholinesterase activity using N-[(11C)methylpiperidin-4-yl] acetate without arterial blood sampling: methodology of shape analysis and its diagnostic power for Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21: 295-306.
  65. Herholz K, Weisenbach S, Zundorf G, Lenz O, Schroder H, Bauer B, et al. In vivo study of acetylcholine esterase in basal forebrain, amygdala, and cortex in mild to moderate Alzheimer disease. *Neuroimage* 2004; 21: 136-43.
  66. Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG, et al. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 2003; 60: 1745-8.
  67. Kuhl DE, Minoshima S, Frey KA, Foster NL, Kilbourn MR, Koeppe RA. Limited donepezil inhibition of acetylcholinesterase measured with positron emission tomography in living Alzheimer cerebral cortex. *Ann Neurol* 2000; 48: 391-5.
  68. Shinotoh H, Aotsuka A, Fukushi K, Nagatsuka S, Tanaka N, Ota T, et al. Effect of donepezil on brain acetylcholinesterase activity in patients with AD measured by PET. *Neurology* 2001; 56: 408-10.
  69. Zubietta JK, Koeppe RA, Frey KA, Kilbourn MR, Mangner TJ, Foster NL, et al. Assessment of muscarinic receptor concentrations in aging and Alzheimer disease with [11C]NMPB and PET. *Synapse* 2001; 39: 275-87.
  70. Holman BL, Gibson RE, Hill TC, Eckelman WC, Albert M, Reba RC. Muscarinic acetylcholine receptors in Alzheimer's disease: in vivo imaging with iodine-123-labeled 3-quinclidinyl-4-iodobenzilate and emission tomography. *JAMA* 1985; 254: 3063-6.
  71. Sweet RA, Panchalingam K, Pettigrew JW, McClure RJ, Hamilton RL, Lopez OL, et al. Psychosis in Alzheimer disease: postmortem magnetic resonance spectroscopy evidence of excess neuronal and membrane phospholipid pathology. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 547-53.
  72. Klunk WE, Panchalingam K, McClure RJ, Stanley JA, Pettigrew JW. Metabolic alterations in postmortem Alzheimer's disease brain are exaggerated by Apo-E4. *Neurobiol Aging* 1998; 19: 511-5.
  73. Schuff N, Capizzano AA, Du AT, Amend DL, O'Neill J, Norman D, et al. Selective reduction of N-acetylaspartate in medial temporal and parietal lobes in AD. *Neurology* 2002; 58: 928-35.
  74. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348: 1215-22.
  75. Kertesz A, Martínez-Lage P, Davidson W, Munoz DG. The corticobasal degeneration syndrome overlaps progressive aphasia and frontotemporal dementia. *Neurology* 2000; 55: 1368-75.
  76. Brooks DJ. Functional imaging studies in corticobasal degeneration. *Adv Neurol* 2000; 82: 209-15.
  77. Laureys S, Salmon E, Garraux G, Peigneux P, Lemaire C, Degueldre C, et al. Fluorodopa uptake and glucose metabolism in early stages of corticobasal degeneration. *J Neurol* 1999; 246: 1151-8.
  78. Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol* 2001; 50: 358-65.
  79. Walker Z, Costa DC, Ince P, McKeith IG, Katona CL. In-vivo demonstration of dopaminergic degeneration in dementia with Lewy bodies. *Lancet* 1999; 354: 646-7.
  80. American Academy of Neurology. Practice parameter for diagnosis and evaluation of dementia. (summary statement) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1994; 44: 2203-6.
  81. Chui H, Zhang Q. Evaluation of dementia: a systematic study of the usefulness of the American Academy of Neurology's practice parameters. *Neurology* 1997; 49: 925-35.

# LA NEUROIMAGEN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: PERSPECTIVA ACTUAL

**Resumen.** Introducción. Aunque clínicamente la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética (RM) cerebral se utilizan para descartar tumores u otros procesos tratables en pacientes con deterioro cognitivo ligero (DCL) o demencia tipo Alzheimer (EA), conforme se aproxima un horizonte terapéutico todavía más eficaz se agudiza la necesidad de obtener marcadores precoces, entre los que se encuentra la neuroimagen. En esta revisión se dan unas pinceladas del papel que la RM cerebral, tanto estructural como funcional, puede desempeñar como marcador precoz. Desarrollo. Hay menos estudios, aunque sumamente prometedores, del papel del metabolismo cortical con tomografía por emisión de positrones (PET), que en algunos casos parecen superar a la RM estructural. La tomografía por emisión de fotón único (SPECT), menos costosa y más fácil de adquirir, tiene menor sensibilidad, pero se ha estudiado bien y con cuantificación adecuada puede ser útil incluso en DCL. Nuevos marcadores de PET permiten evaluar in vivo la densidad cerebral de microglia activada, de posible importancia patogénica en la EA, los depósitos de amiloide en cerebro y la actividad de enzimas como la acetilcolinesterasa. Conclusión. Refinamientos en las técnicas de neuroimagen podrían permitir el diagnóstico presintomático de alteración cerebral tipo Alzheimer y definir mejor la etiopatogenia de la enfermedad y su tratamiento. [REV NEUROL 2004; 38: 1156-65]

**Palabras clave.** Alzheimer. Demencia. Neuroimagen funcional. PET. Resonancia magnética. SPECT.

# A NEUROIMAGEM NA DOENÇA DE ALZHEIMER: PERSPECTIVA ACTUAL

**Resumo.** Introdução. Embora clinicamente a tomografia axial computadorizada e a ressonância magnética (RM) cerebral sejam utilizadas para excluir tumores ou outros processos tratáveis em doentes com deterioração cognitiva ligeira (DCL) ou demência tipo Alzheimer (DA), conforme se aproxima um horizonte terapéutico ainda mais eficaz agudiza-se a necessidade de obter marcadores precoces, entre os quais se encontra a neuroimagem. Nesta revisão mostra-se sumariamente o papel que a RM cerebral, tanto estrutural como funcional, pode desempenhar como marcador precoce. Desenvolvimento. Existem estudos em menor quantidade, embora altamente prometedores, do papel do metabolismo cortical com tomografia por emissão de positrões (PET), que em alguns casos parecem ultrapassar a RM estrutural. A tomografia por emissão de fotão único (SPECT), menos dispendiosa e de mais fácil aquisição, tem menor sensibilidade, mas estudou-se bem e com quantificação adequada pode ser útil também na DCL. Novos marcadores PET permitem avaliar in vivo a densidade cerebral de microglia activada, de possível importância patogénica na DA, os depósitos de amiloide no cérebro e a actividade de enzimas como a acetilcolinesterase. Conclusão. O aperfeiçoamento das técnicas de neuroimagem poderia permitir o diagnóstico pré-sintomático de alteração cerebral tipo Alzheimer e definir melhor a etiopatogenia da doença e o seu tratamento. [REV NEUROL 2004; 38: 1156-65]

**Palavras chave.** Alzheimer. Demência. Neuroimagem funcional. PET. Ressonância magnética. SPECT.